

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-52163

⑪ Int.Cl.<sup>1</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和62年(1987)3月6日

C 04 B 35/00  
A 61 K 6/02  
A 61 L 27/00

7412-4G  
7166-4C  
F-6779-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑭ 発明の名称 アパタイト系統結体

⑮ 特 願 昭60-190256

⑯ 出 願 昭60(1985)8月29日

⑰ 発 明 者 藤 生 尚 光 相模原市麻溝台1773番地 日本光学工業株式会社相模原製作所内

⑱ 発 明 者 持 田 昌 昭 相模原市麻溝台1773番地 日本光学工業株式会社相模原製作所内

⑲ 発 明 者 荻 野 誠 相模原市麻溝台1773番地 日本光学工業株式会社相模原製作所内

⑳ 出 願 人 日本光学工業株式会社 東京都千代田区丸の内3丁目2番3号

㉑ 代 理 人 弁理士 渡辺 隆男

明 細 書

1. 発明の名称

アパタイト系統結体

2. 特許請求の範囲

- 1 フルオロアパタイトと生体活性ガラスとからなることを特徴とするアパタイト系統結体。
- 2 前記生体活性ガラスが全体の40～70重量%を占めることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のアパタイト系統結体。
- 3 前記焼結体が加圧下で焼結されたものであることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のアパタイト系統結体。
- 4 前記焼結体がフルオロアパタイトと生体活性ガラスとを出発原料として焼結されたものであることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のアパタイト系統結体。

3. 発明の詳細な説明

(発明の技術分野)

本発明は、特に人工歯根、人工骨材料として有用なアパタイト系統結体に関するものである。

(発明の背景)

近年、人工歯根や人工骨などのインプラントの研究が盛んに行なわれている。特に骨との親和性(以下、生体親和性という)に優れ、しかも機械的強度が高く、従って長期にわたり使用可能なインプラントを提供する材料の研究が活発に行なわれている。その中の代表的な材料の一つにアパタイト系統結体がある。この焼結体の原料となる合成ハイドロキシアパタイトは骨の無機物の主たる構成要素とほぼ同一であるために生体親和性が優れている。しかし、インプラント材料として用いる場合には、高い機械的強度を得るために出来るだけ高温例えば1400℃で焼結する必要がある。そのため生体親和性が低下することが知られている。そして、この原因は焼結の際の、水酸基の脱離によるハイドロキシアパタイトから酸化アパタイトへの構造変化にあるとされている。

そこで焼結温度を高温にすることなく機械的強度の向上が達せられれば生体親和性が低下することがないので、機械的強度の向上及び焼結性の改

骨を目的として、ハイドロキシアパタイト粉末に  $\text{CaO}$ 、 $\text{MgO}$ 、 $\text{Al}_2\text{O}_3$  などの添加剤及び他の補強材を混合することが提案されている（特公昭57-40776号公報第4欄第37～43行参照）。

しかしながら、これらの添加剤及び補強材自体は生体親和性を有しないので、ハイドロキシアパタイト粉末に混ぜることによって当然に焼結体全体としては、生体親和性が低下することになり、結局根本的な解決にはならない。

従って、これまで生体親和性及び機械的強度のいずれも高いアパタイト系統焼結体は存在しなかった。

また、従来の焼結体は体液に対する耐久性に劣るという欠点があった。

#### （発明の目的）

従って、本発明の目的は、生体親和性及び機械的強度並びに体液耐久性がいずれも高く、そのためインプラント材料として有用なアパタイト系統焼結体を提供するにある。

#### （発明の概要）

「ト系統焼結体」を提供する。

本発明の焼結体に於いて、生体活性ガラス成分は全体の40～70重量%を占めることが焼結体の機械的強度及び生体親和性の点で好ましい。

本発明の焼結体を製造するには、既述の如く、フルオロアパタイトと生体活性ガラスとを予め粉末状態で均一に混合し、この混合物を金型を使って例えば圧力1～2 t/cm<sup>2</sup>でコールドプレスした後、一般に700～1200℃の温度で常圧下で一般に2～5時間焼結する。

こうして得られた焼結体は、更にホットプレス焼結すると、機械的強度が平均で30%～40%向上する。ホットプレス焼結は、一般に50～200 kg/cm<sup>2</sup>の圧力で、700～1200℃の温度に10分～3時間保持することで実行される。さもなければ常圧焼結を省いて、コールドプレスした混合物を直接ホットプレス焼結することによっても、機械的強度の向上した焼結体を得られる。ホットプレスの場合には、耐熱性の高いプレス型例えばグラファイト型を使用する。型には、焼結体

本発明者らは、先にハイドロキシアパタイト粉末に生体活性ガラス粉末を添加して焼結すると、このガラスがバインダーとして働き比較的低温で焼結しても十分に高い機械的強度が得られること、低温で焼結するため酸化アパタイトへの構造変化が抑えられ、そのためアパタイトの生体親和性の低下がないこと、バインダーとして単なるガラスではなく、生体活性ガラスを使用するため、「添加剤ないし補強材による焼結体全体の生体親和性の低下」がないことを見い出した。

しかし、この焼結体は、まだ体液に対する耐久性が十分ではないこと、焼結条件が安定せず、酸化アパタイトへの構造変化が時折見られることを知り、更に研究を進めた結果、ハイドロキシアパタイトの代りにフルオロアパタイトを使用することによって、体液耐久性が十分な焼結体を得られ、また酸化アパタイトへの構造変化が避けられることを見い出し、本発明を成すに至った。

従って、本発明は「フルオロアパタイトと生体活性ガラスとからなることを特徴とするアパタイ

の焼付けを防ぐため離型剤例えばBN粉末を予めコーティングしておくことが好ましい。

ホットプレス焼結では、溶融した生体活性ガラスが焼結体の微細な気孔や割れ目に流入して、それらの空間を埋めるので、焼結体の機械的強度が向上するものと考えられる。それでいて、生体親和性については変化がない。

上述の製法の場合に出発原料となるフルオロアパタイトは、それ自体は公知の物質であり、天然のハイドロキシアパタイト： $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ の水酸イオンがフッ素イオンに置換した構造： $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ を持つ。このフルオロアパタイトは、例えばCaイオンとフッ素イオンとリン酸イオンとを水溶液中で反応させ、Ca/Pの原子数比が1.5～1.67のリン酸カルシウム沈殿物を得、この沈殿物を濾別後乾燥させて粉末とし、その後800℃で焼成（calcine）して製造される。その後、200～500メッシュ程度に粉砕される。

他方、生体活性ガラスもそれ自体は生体親和性があり化学的に骨と結合するガラスとして公知

である。一例を挙げれば生体活性ガラスの組成は次の通りである。

$\text{SiO}_2$	40 ~ 62 重量%
$\text{Na}_2\text{O}$	10 ~ 32 重量%
$\text{CaO}$	10 ~ 32 重量%
$\text{P}_2\text{O}_5$	3 ~ 9 重量%
$\text{CaF}_2$	0 ~ 18 重量%
$\text{B}_2\text{O}_3$	0 ~ 7.5 重量%

また、別の組成は次の通りである。

$\text{SiO}_2$	35 ~ 60 モル%
$\text{B}_2\text{O}_3$	0 ~ 15 モル%
$\text{Na}_2\text{O}$	10 ~ 30 モル%
$\text{CaO}$	5 ~ 40 モル%
$\text{TiO}_2$	0 ~ 10 モル%
$\text{P}_2\text{O}_5$	0 ~ 15 モル%
$\text{K}_2\text{O}$	0 ~ 20 モル%
$\text{Li}_2\text{O}$	0 ~ 10 モル%
$\text{MgO}$	0 ~ 5 モル%

た。従って、本発明の焼結体はハイドロキシアパタイトとフッ素含有生体活性ガラスとを出発原料として製造することも可能である。このようなフッ素含有生体活性ガラスの一例は次の通りである。

$\text{SiO}_2$	40 ~ 62 重量%
$\text{Na}_2\text{O}$	10 ~ 32 重量%
$\text{CaO}$	10 ~ 32 重量%
$\text{P}_2\text{O}_5$	3 ~ 9 重量%
$\text{CaF}_2$	3 ~ 18 重量%

以下、実施例により本発明を具体的に説明する。  
(実施例 1)

#### (1) フルオロアパタイトの調製

0.5 モル/L の  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  懸濁液 10 L と中に 0.3 モル/L リン酸水溶液 10 L と 0.1 モル/L のフッ酸水溶液 10 L を加え、温度 20 °C で攪拌しながら 1 時間反応させた。反応後、攪拌をやめ、同じ温度で 48 時間熟成した。熟成後、反応生成物を水洗、ろ過した。ろ別された含水生成物を噴霧乾燥法を用いて瞬時

$\text{Al}_2\text{O}_3 + \text{ZrO}_2 + \text{Nb}_2\text{O}_5$	0 ~ 8 モル%
$\text{La}_2\text{O}_3 + \text{Ta}_2\text{O}_5 + \text{Y}_2\text{O}_3$	0 ~ 8 モル%
$\text{F}_2$	0 ~ 20 モル%

ガラス原料を例えば、上述の如き組成で混合し、溶解してガラス化すれば生体活性ガラスが得られる。ガラスは予め一般に 200 ~ 500 メッシュ程度に粉碎しておく。

そしてフルオロアパタイト粉末と生体活性ガラス粉末とを所定量混合し、上述の如く焼結することによって本発明のアパタイト系焼結体が得られる。

しかしながら、本発明の焼結体は次の製法によっても製造される。即ち、出発原料としてフルオロアパタイトの代りにハイドロキシアパタイトを用い、生体活性ガラスとしてフッ素含有ガラスを用い、焼結条件を適当に設定すると、ガラス中のフッ素がハイドロキシアパタイトの水酸イオンと置換し、その結果、フルオロアパタイトと生体活性ガラスとからなる焼結体が得られることが判つ

に乾燥と造粒を行なった。得られた約 100 メッシュの粉体を粉末 X 線回折法と化学分析法で調べると、それはカルシウムとリンの比 ( $\text{Ca/P}$ ) が約 1.6 の値をもち、フルオロアパタイトの構造に類似した微結晶質リン酸カルシウムであった。このリン酸カルシウムを粉碎し、200 メッシュのふるいを通してそれより粗いものを除去した。

#### (2) 生体活性ガラスの調製：

$\text{SiO}_2$  46.1 モル%,  $\text{Na}_2\text{O}$  24.4 モル%,  $\text{CaO}$  26.9 モル% 及び  $\text{P}_2\text{O}_5$  2.6 モル% からなる粉末原料を白金つぼで加熱溶解し、清澄し、徐冷して生体活性ガラス (融点約 1150 °C) を得た。

このガラスを常法により粉碎し、500 メッシュのふるいを通してそれより粗いものを除去した。

#### (3) 焼結体の調製：

前記フルオロアパタイト粉末及びガラス粉末を下記第 1 表記載の割合で混合した後、

200 gの混合物を分取し、これに200 ccのエタノールを加えてポットミルを用いて2時間混合した。混合物をろ別し、110℃の乾燥機で残留エタノールを蒸発させた。

得られた粉末混合物を金属製プレス型に充填し、1.5 t/cm<sup>2</sup>の圧力でコールドプレスした。

プレス成形物を大気中で200℃/hourの速度で1050℃に昇温し、1050℃で2時間焼成し、その後500℃/hourの速度で冷却し、焼結体を得た。

(4) 機械的強度の測定：

調製した焼結体をJIS：R 1601に従い、4点曲げ強度を測定したので、この結果を下記第1表に示す。

(5) 骨親和性の測定：

調製した焼結体を研削して底面直径2 mm長さ5 mmテーパー度1/20の円錐台状のインプラントを作り、これをウサギの大腿骨に埋植した。8週間経過後、ウサギをと殺し、圧縮

強度試験機を用いてpush outテストによりインプラントと大腿骨との結合強度を測定した。この結果を生体親和性の目安として第1表に示す。

第1表

サンプルNo	1	2	3	4	5	6
焼結体全体に占める生体活性ガラスの割合(重量%)	0	40	50	60	70	100
焼結体の曲げ強度 [Kg/cm <sup>2</sup> ]	5.0	12.0	19.2	17.1	11.0	6.5
焼結体の生体親和性(結合強度) [Kg/cm <sup>2</sup> ]	*	3.1	3.3	3.5	3.4	3.1

( \* push outテストででていない、測定不能であった。 )

一方、比較例としてハイドロキシアパタイト単独で1200℃、1400℃で焼結したものは、それぞれ曲げ強度こそ13 Kg/cm<sup>2</sup>、15 Kg/cm<sup>2</sup>と高かったが、push outテストによる結合強度は2.3 Kg/cm<sup>2</sup>、1.6 Kg/cm<sup>2</sup>と低く、いずれも生体親和性が乏しかった。

(実施例2)

前述の第1表に示したサンプルNo 2～5の焼結体を、グラファイト製のプレス型内にBN粉末と共に入れた。次いで、プレス型をN<sub>2</sub>ガス雰囲気中で200℃/hourの速度で900℃に加熱した。900℃に於いて、型内のサンプルにパンチ棒(punch)を通じて120 Kg/cm<sup>2</sup>の圧力を加えながら、900℃に2時間保持した。その後、60 Kg/cm<sup>2</sup>・hourの割合で降圧しながら、500℃/hourの速度で常温まで冷却した。

こうして得られた焼結体の機械的強度及び骨親和性を測定した。この結果を次の第2表に示す。

(実施例3)

## (1) ハイドロキシアパタイトの調製

0.5 モル/L の  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  懸濁液 10 L 中に 0.3 モル/L リン酸水溶液 10 L を加え、温度 20 °C で攪拌しながら 1 時間反応させた。反応後、攪拌をやめ、同じ温度で 48 時間熟成した。熟成後、反応生成物を水洗浄、ろ過した。ろ別された含水生成物を噴霧乾燥法を用いて瞬時に乾燥と造粒を行なった。得られた約 100 メッシュの粉体を粉末 X 線回折法と化学分析法で調べると、カルシウムとリンの比 ( $\text{Ca}/\text{P}$ ) が約 1.6 の値をもち、ハイドロキシアパタイトの構造に類似した微結晶質リン酸カルシウムであった。このリン酸カルシウムを粉砕し、200 メッシュのふるいを通してそれより粗いものを除去した。

## (2) フッ素含有生体活性ガラスの調製:

$\text{SiO}_2$  46.1 モル多,  $\text{Na}_2\text{O}$  22.0 モル多,  
 $\text{CaO}$  14.0 モル多,  $\text{CaF}_2$  15.3 モル多 及び  
 $\text{P}_2\text{O}_5$  2.6 モル多からなる粉末原料を白金ろ

ついで加熱溶解し、清澄し、徐冷して生体活性ガラス（融点約 1050 °C）を得た。

このガラスを常法により粉砕し、500 メッシュのふるいを通してそれより粗いものを除去した。

## (3) 焼結体の調製:

前記ハイドロキシアパタイト粉末及びフッ素含有生体活性ガラス粉末を下記第 3 表記載の割合で混合した後、200 g の混合物を分取し、これに 200 cc のエタノールを加えてポットミルを用いて 2 時間混合した。混合物をろ別し、110 °C の乾燥機で残留エタノールを蒸発させた。

得られた粉末混合物を金属製プレス型に充填し、1.5 t/cm<sup>2</sup> の圧力でコールドプレスした。

プレス成形物を大気中で 200 °C/hour の速度で 1000 °C に昇温し、1000 °C で 4 時間焼成し、その後 500 °C/hour の速度で冷却し、焼結体を得た。

## (4) 機械的強度の測定:

実施例 1 に記述したように 4 点曲げ強度を測定したので、この結果を下記第 3 表に示す。

## (5) 骨親和性の測定:

実施例 1 に記述したように結合強度を測定した。この結果を生体親和性の目安として第 3 表に示す。

表 2

サンプル No.	7	8	9	10
元のサンプル No.	2	3	4	5
焼結体の曲げ強度 [kg/cm <sup>2</sup> ]	16.8	27.0	22.0	15.2
焼結体の生体親和性 (結合強度) [kg/cm <sup>2</sup> ]	3.1	3.4	3.5	3.3

第 3 表

サンプル名	1 1	1 2	1 3	1 4	1 5	1 6
焼結体全体に占める 生体活性ガラスの割合 (重量%)	0	40	50	60	70	100
焼結体の曲げ強度 [ $\text{kg}/\text{cm}^2$ ]	4.0	11.2	18.5	18.0	12.0	7.5
焼結体の生体親和 性(結合強度) [ $\text{kg}/\text{cm}^2$ ]	*	3.0	3.4	3.5	3.2	3.0

( \* push out テスタでインプラントが破壊されてしまい、測定不能であった。 )

きる。従って、もし金属芯体の熱膨張率と焼結体全体のそれとを一致させることができれば、焼結体を焼結と同時に金属芯体に接合することが可能となる。こうして得られる「金属芯体を含む焼結体」は、含有しない焼結体に比べ機械的強度が格段に向上しているだろう。

出 願 人 日本光学工業株式会社

代理人 渡 辺 隆 男

### ( 発明の効果 )

本発明の焼結体は、機械的強度が高く、生体親和性が高く、しかも体液耐久性が高い。従って、その焼結体で作ったインプラントは、従来のアパタイト系焼結体のインプラントに比べ径を細くできる。また、骨との機械的な結合力を頼りにせずとも、高い結合力が得られるので、インプラントは機械的な結合力を得るための複雑な形状にする必要がない。更に骨との接触面積が小さくとも、大きな結合力が得られるので、インプラントは接触面積の小さい形状つまり細身の単調な形状でよい(このような形状のインプラントは製造が容易である)。

それ故に、本発明の焼結体で作られた歯科用インプラントは、従来のインプラントが適用できなかった多くの症例に対しても適用でき、かつインプラント埋植手術も簡単になる。

以上の利点に加えて、この焼結体は、生体活性ガラスの組成を適当に変えることにより、焼結体全体としての熱膨張率を適当に調節することがで

### 手 続 補 正 書 (自発)

昭和60年12月6日

特許庁長官 宇賀 道郎 殿

#### 1. 事件の表示

昭和60年 特許願 第190256号

#### 2. 発明の名称

アパタイト系焼結体

#### 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

東京都千代田区丸の内3丁目2番3号

(411) 日本光学工業株式会社

取締役社長 福 岡 成 忠

#### 4. 代 理 人

●140 東京都品川区西大井1丁目6番3号

日本光学工業株式会社 大井製作所内

(7818) 弁理士 渡 辺 隆 男

電話 (773) 1111 (代)

#### 5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

## 6. 補正の内容

- (1) 明細書第3頁下から第4行及び第4頁下から第5行の「体液耐久性」を、それぞれ「体液に対する耐久性」と訂正する。
- (2) 同第5頁下から第3行右端の「ホ」を「ホ」と訂正する。
- (3) 同第5頁第1行の「焼付け」を「焼付き」と訂正する。
- (4) 同第6頁第3行の「溶融」を「軟化」と訂正する。
- (5) 同第6頁第4～5行の「に流入して、それらの空間」を削除する。
- (6) 同第6頁下から第5行の「濾別を」、「ろ別」と訂正する。
- (7) 同第9頁下から第2行の「ろ過」を、「ろ過」と訂正する。
- (8) 同第9頁第9行と第10行との間に、次の文章を挿入する。

「また、別の例は次の通りである。

$\text{SiO}_2$  35～60 モル%

$\text{B}_2\text{O}_3$	0～15	モル%
$\text{Na}_2\text{O}$	10～30	モル%
$\text{CaO}$	5～40	モル%
$\text{TiO}_2$	0～10	モル%
$\text{P}_2\text{O}_5$	0～15	モル%
$\text{K}_2\text{O}$	0～20	モル%
$\text{Li}_2\text{O}$	0～10	モル%
$\text{MgO}$	0～5	モル%
$\text{Al}_2\text{O}_3 + \text{ZrO}_2 + \text{Nb}_2\text{O}_5$	0～8	モル%
$\text{La}_2\text{O}_3 + \text{Tb}_2\text{O}_3 + \text{Y}_2\text{O}_3$	0～8	モル%
$\text{Fe}$	5～20	モル%

- (9) 同第9頁下から第2行の「ろ別」を、「ろ別」と訂正する。
- (10) 同第13頁の第1表全体を、下記の如く訂正する。

第 1 表

サンプル№	1	2	3	4	5	6
焼結体全体に占める生体活性ガラスの割合 (重量%)	0	40	50	60	70	100
焼結体の曲げ強度 ( $\text{Kg/mm}^2$ )	5.0	9.6	15.7	15.3	10.2	6.5
焼結体の生体親和性 (結合強度) ( $\text{Kg/mm}^2$ )	*	3.1	3.3	3.5	3.4	3.1

(\* push out テストでインプラントが破壊されてしまい、測定不能であった。)

- (11) 同第15頁の第2表全体を、下記の如く訂正する。

第 2 表

サンプル№	7	8	9	10
元のサンプル№	2	3	4	5
焼結体の曲げ強度 ( $\text{Kg/mm}^2$ )	14.4	23.7	19.9	14.3
焼結体の生体親和性 (結合強度) ( $\text{Kg/mm}^2$ )	3.0	3.4	3.4	3.2

- (12) 同第16頁第7行の「ろ過」を、「ろ過」と

訂正する。

- (13) 同第16頁第8行の「ろ別」を、「ろ別」と訂正する。
- (14) 同第19頁の次に下記文章を挿入する。

「(実施例4)

前述の第3表に示したサンプル№17～20の焼結体を実施例2に準じてホットプレス焼結した。得られた焼結体の機械的強度及び生体親和性を次の第4表に示す。

第 4 表

サンプル№	17	18	19	20
元のサンプル№	12	13	14	15
焼結体の曲げ強度 ( $\text{Kg/mm}^2$ )	17.0	27.3	22.1	15.2
焼結体の生体親和性 (結合強度) ( $\text{Kg/mm}^2$ )	3.2	3.5	3.4	3.2

- (15) 同第20頁第3行の「体液耐久性」を、「体液に対する耐久性」と訂正する。

以 上

平成 4. 2. 17 発行

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

昭和 60 年特許願第 190256 号(特開昭  
62- 52163 号, 昭和 62 年 3 月 6 日  
発行 公開特許公報 62- 522 号掲載)につ  
いては特許法第17条の2の規定による補正があっ  
たので下記のとおり掲載する。 3 ( 1 )

Int. Cl. <sup>3</sup>	識別 記号	庁内整理番号
C04B 35/00		8924-4G
A61K 6/02		7019-4C
A61L 27/00		F-7038-4C

(全文訂正) 明細書

1. 発明の名称 (訂正)

アバタイト系統結体の製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) ハイドロキシアバタイト粉末とフッ素含有  
生体活性ガラス粉末とを混合し、得られた混合物  
を反応焼結させることを特徴とする「フルオロア  
バタイトと生体活性ガラスとからなるアバタイト  
系統結体」の製造方法。

(2) 前記生体活性ガラスが全体の40~70重量%  
を占めることを特徴とする特許請求の範囲第1項  
記載のアバタイト系統結体の製造方法。

(3) 前記焼結体が加圧下で焼結されたものであ  
ることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の  
アバタイト系統結体の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

(発明の技術分野)

本発明は、特に人工歯根、人工骨材料として有  
用なアバタイト系統結体の製造方法に関するもの  
である。

手 続 補 正 書

平成 3 年 1 0 月 2 8 日

特 許 庁 長 官 殿

1. 事件の表示

昭和 6 0 年 特 許 願 第 1 9 0 2 5 6 号

2. 発明の名称

アバタイト系統結体の製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都千代田区丸の内3丁目2番3号

名称 (411) 株式会社ニコン

代表者 取締役社長 ショウ コウ  
庄 孝 次

4. 代理人

住所 〒140 東京都品川区西大井1丁目6番3号

株式会社ニコン 大井製作所内

氏名 (7818) 弁理士 渡 辺 隆 男

電話 (3773) 1111 (代)

5. 補正の対象

明細書の全文訂正

6. 補正の内容

別紙の通り

(発明の背景)

近年、人工歯根や人工骨などのインプラントの  
研究が盛んに行なわれている。特に骨との親和性  
(以下、生体親和性という)に優れ、しかも機械  
的強度が高く、従って長期にわたり使用可能なイ  
ンプラントを提供する材料の研究が活発に行なわ  
れている。その中の代表的な材料の一つにアバタ  
イト系統結体がある。この焼結体の原料となる合  
成ハイドロキシアバタイトは骨の無機物の主たる  
構成要素とほぼ同一であるために生体親和性が優  
れている。しかし、インプラント材料として用い  
る場合には、高い機械的強度を得るために出来る  
だけ高温例えば1400℃で焼結する必要があり、そ  
のため生体親和性が低下することが知られている。  
そして、この原因は焼結の際の、水酸基の脱離に  
よるハイドロキシアバタイトから酸化アバタイト  
への構造変化にあるとされている。

そこで焼結温度を高温にすることなく機械的強  
度の向上が達せられれば生体親和性が低下するこ  
とがないので、機械的強度の向上及び焼結性の改

## 平成 4. 2. 17 発行

骨を目的として、ハイドロキシアパタイト粉末に  $\text{CaO}$ 、 $\text{MgO}$ 、 $\text{Al}_2\text{O}_3$  などの添加剤及び他の補強材を混合することが提案されている（特公昭57-40778号公報第4欄第37～43行参照）。

しかしながら、これらの添加剤及び補強材自体は生体親和性を有しないので、ハイドロキシアパタイト粉末に混ぜることによって当然に焼結体全体としては、生体親和性が低下することになり、結局根本的な解決にはならない。

従って、これまで生体親和性及び機械的強度のいずれも高いアパタイト系統焼結体は存在しなかった。

また、従来の焼結体は体液に対する耐久性に劣るという欠点があった。

### （発明の目的）

従って、本発明の目的は、生体親和性及び機械的強度並びに体液に対する耐久性がいずれも高く、そのためインプラント材料として有用なアパタイト系統焼結体を提供することにある。

### （発明の概要）

体」を第一に提供する。

本発明の焼結体に於いて、生体活性ガラス成分は全体の40～70重量%を占めることが焼結体の機械的強度及び生体親和性の点で好ましい。

本発明の焼結体を製造するには、既述の如く、フルオロアパタイトと生体活性ガラスとを予め粉末状態で均一に混合し、この混合物を金型を使って例えば圧力1～2 t/cm<sup>2</sup>でコールドプレスした後、一般に700～1200℃の温度で常圧下で一般に2～5時間焼結する。

こうして得られた焼結体は、更にホットプレス焼結すると、機械的強度が平均で30%～40%向上する。ホットプレス焼結は、一般に50～200 kg/cm<sup>2</sup>の圧力で、700～1200℃の温度に10分～3時間保持することで実行される。さもなければ常圧焼結を省いて、コールドプレスした混合物を直接ホットプレス焼結することによっても、機械的強度の向上した焼結体を得られる。ホットプレスの場合には、耐熱性の高いプレス型例えばグラファイト型を使用する。型には、焼結体の焼付きを防ぐ

本発明者らは、先にハイドロキシアパタイト粉末に生体活性ガラス粉末を添加して焼結すると、このガラスがバインダーとして働き比較的低温で焼結しても十分に高い機械的強度が得られること、低温で焼結するため酸化アパタイトへの構造変化が抑えられ、そのためアパタイトの生体親和性の低下がないこと、バインダーとして単なるガラスではなく、生体活性ガラスを使用するため、「添加剤ないし補強材による焼結体全体の生体親和性の低下」がないことを見出した。

しかし、この焼結体は、まだ体液に対する耐久性が十分ではないこと、焼結条件が安定せず、酸化アパタイトへの構造変化が時折見られることを知り、更に研究を進めた結果、ハイドロキシアパタイトの代りにフルオロアパタイトを使用することによって、体液に対する耐久性が十分な焼結体を得られ、また酸化アパタイトへの構造変化が避けられることを見出した。

本発明は「フルオロアパタイトと生体活性ガラスとからなることを特徴とするアパタイト系統焼

ため難型剤例えばBB粉末を予めコーティングしておくことが好ましい。

ホットプレス焼結では、軟化した生体活性ガラスが焼結体の微細な気孔や割れ目を埋めるので、焼結体の機械的強度が向上するものと考えられる。それでいて、生体親和性については変化がない。

上述の製法の場合に出発原料となるフルオロアパタイトは、それ自体は公知の物質であり、天然のハイドロキシアパタイト： $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ の水酸イオンがフッ素イオンに置換した構造： $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ を持つ。このフルオロアパタイトは、例えばCaイオンとフッ素イオンとリン酸イオンとを水溶液中で反応させ、Ca/Pの原子数比が1.5～1.67のリン酸カルシウム沈澱物を得、この沈澱物をろ別後乾燥させて粉末とし、その後800℃で焼成（calcine）して製造される。その後、200～500メッシュ程度に粉砕される。

他方、生体活性ガラスもそれ自体は生体親和性がある化学的に骨と結合するガラスとして公知

である。一例を挙げれば生体活性ガラスの組成は次の通りである。

SiO<sub>2</sub> 40~62重量%  
Na<sub>2</sub>O 10~32重量%  
CaO 10~32重量%  
P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 3~9重量%  
CaF<sub>2</sub> 0~18重量%  
B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0~7.5重量%

また、別の組成は次の通りである。

SiO<sub>2</sub> 35~60モル%  
B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0~15モル%  
Na<sub>2</sub>O 10~30モル%  
CaO 5~40モル%  
TiO<sub>2</sub> 0~10モル%  
P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 0~15モル%  
K<sub>2</sub>O 0~20モル%  
Li<sub>2</sub>O 0~10モル%  
MgO 0~5モル%  
Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + ZrO<sub>2</sub> + Nb<sub>2</sub>O<sub>5</sub>  
0~8モル%

タイトとフッ素含有生体活性ガラスとを出発原料として製造することも可能である。このようなフッ素含有生体活性ガラスの一例は次の通りである。

SiO<sub>2</sub> 40~62重量%  
Na<sub>2</sub>O 10~32重量%  
CaO 10~32重量%  
P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 3~9重量%  
CaF<sub>2</sub> 3~18重量%

以下、実施例により本発明を具体的に説明する。

(実施例1)

(1) フルオロアパタイトの調製:

0.5モル/lのCa(OH)<sub>2</sub>懸濁液10l中に0.3モル/lリン酸水溶液10lと0.1モル/lのフッ酸水溶液10lを加え、温度20℃で攪拌しながら1時間反応させた。反応後、攪拌をやめ、同じ温度で48時間熟成した。熟成後、反応生成物を水洗、ろ過した。ろ別された含水生成物を噴霧乾燥法を用いて瞬時に乾燥と造粒を行なった。得られた約100メッシュの粉体を粉末X線回折法と化学分析法で調べると、それはカルシウムとリンの比

La<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

0~8モル%

F<sub>2</sub> 0~20モル%

ガラス原料を例えば、上述の如き組成で混合し、溶解してガラス化すれば生体活性ガラスが得られる。ガラスは予め一般に200~500メッシュ程度に粉砕しておく。

そしてフルオロアパタイト粉末と生体活性ガラス粉末とを所定量混合し、上述の如く焼結することによって本発明のアパタイト系統結体が得られる。

しかしながら、本発明の焼結体は次の製法によっても製造される。即ち、出発原料としてフルオロアパタイトの代りにハイドロキシアパタイトを用い、生体活性ガラスとしてフッ素含有ガラスを用い、焼結条件を適当に設定すると、ガラス中のフッ素がハイドロキシアパタイトの水酸イオンと置換し、その結果、フルオロアパタイトと生体活性ガラスとからなる焼結体が得られることが判った。従って、本発明の焼結体はハイドロキシア

(Ca/P)が約1.6の値をもち、フルオロアパタイトの構造に類似した微結晶質リン酸カルシウムであった。このリン酸カルシウムを粉砕し、200メッシュのふるいを通してそれより粗いものを除去した。

(2) 生体活性ガラスの調製:

SiO<sub>2</sub> 46.1モル%、Na<sub>2</sub>O 24.4モル%、CaO 26.9モル%及びP<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 2.6モル%からなる粉末原料を白金るつばで加熱溶解し、清澄し、徐冷して生体活性ガラス(融点約1150℃)を得た。

このガラスを常法により粉砕し、500メッシュのふるいを通してそれより粗いものを除去した。

(3) 焼結体の調製:

前記フルオロアパタイト粉末及びガラス粉末を下記第1表記載の割合で混合した後、200gの混合物を分取し、これに200ccのエタノールを加えてボットミルを用いて2時間混合した。混合物をろ別し、110℃の乾燥機で残留エタノールを蒸発

平成 4. 2. 17 発行

させた。

得られた粉末混合物を金属製プレス型に充填し、  
1.5t/cm<sup>2</sup>の圧力でコールドプレスした。

プレス成形物を大気中で 200℃/hourの速度で  
1050℃に昇温し、1050℃で 2 時間焼成し、その後  
500℃/hourの速度で冷却し、焼結体を得た。

(4) 機械的強度の測定：

調製した焼結体を JIS-R1601 に従い、4 点曲げ  
強度を測定したので、この結果を下記第 1 表に示  
す。

(5) 骨親和性の測定：

調製した焼結体を研削して底面直径 2mm 長さ 5  
mm テーパー度 1/20 の円錐台状のインプラントを  
作り、これをウサギの大腸骨に埋植した。8 週間  
経過後、ウサギをと殺し、圧縮強度試験機を用い  
て push out テストによりインプラントと大腸骨と  
の結合強度を測定した。この結果を生体親和性の  
目安として第 1 表に示す。

第 1 表

サンプル No.	1	2	3	4	5	6
焼結体全体に占める生体結合の割合(重量%)	0	40	50	60	70	100
焼結体の曲げ強度 (kg/mm <sup>2</sup> )	5.0	12.0	19.2	17.1	11.0	6.5
焼結体の生体親和性 (結合強度) (kg/mm <sup>2</sup> )	*	3.1	3.3	3.5	3.4	3.1

( \* push out テストでインプラントが破壊されてしまい、 )  
測定不能であった。

一方、比較例としてハイドロキシアパタイト単  
独で 1200℃、1400℃ で焼結したものは、それぞれ  
曲げ強度こそ 13kg/mm<sup>2</sup>、15kg/mm<sup>2</sup> と高かった  
が、push out テストによる結合強度は 2.3 kg/mm<sup>2</sup>  
、1.6 kg/mm<sup>2</sup> と低く、いずれも生体親和性が  
乏しかった。

(実施例 2)

前述の第 1 表に示したサンプル No 2 ~ 5 の焼結  
体を、グラファイト製のプレス型内に BN 粉末と共  
に入れた。次いで、プレス型を N<sub>2</sub> ガス雰囲気中  
で 200℃/hour の速度で 900℃ に加熱した。900  
℃ に於いて、型内のサンプルにパンチ棒 (punch)  
を通じて 120kg/cm<sup>2</sup> の圧力を加えながら、900℃  
に 2 時間保持した。その後、60kg/cm<sup>2</sup>・hour の割  
合で降圧しながら、500℃/hour の速度で常温ま  
で冷却した。

こうして得られた焼結体の機械的強度及び骨親  
和性を測定した。この結果を次の第 2 表に示す。

第 2 表

サ ン プ ル No	7	8	9	10
元のサンプル No	2	3	4	5
焼結体の曲げ強度 (kg/mm <sup>2</sup> )	16.8	27.0	22.0	15.2
焼結体の生体親和性 (結合強度) (kg/mm <sup>2</sup> )	3.1	3.4	3.5	3.3

# 平成 4. 2. 17 発行

## (実施例 3)

### (1) ハイドロキシアパタイトの調製:

0.5モル/lのCa(OH)<sub>2</sub>懸濁液10l中に0.3モル/lリン酸水溶液10lを加え、温度20℃で攪拌しながら1時間反応させた。反応後、攪拌をやめ、同じ温度で48時間熟成した。熟成後、反応生成物を水洗、ろ過した。ろ別された含水生成物を噴霧乾燥法を用いて瞬時に乾燥と造粒を行なった。得られた約100メッシュの粉体を粉末X線回折法と化学分析法で調べると、カルシウムとリンの比(Ca/P)が約1.6の値をもち、ハイドロキシアパタイトの構造に類似した微結晶質リン酸カルシウムであった。このリン酸カルシウムを粉砕し、200メッシュのふるいを通してそれより粗いものを除去した。

### (2) フッ素含有生体活性ガラスの調製:

SiO<sub>2</sub> 46.1モル%、Na<sub>2</sub>O 22.0モル%、CaO 14.0モル%、CaF<sub>2</sub> 15.3モル%及びP<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 2.6モル%からなる粉末原料を白金るつばで加熱溶解し、清澄し、徐冷して生体活性ガラス(融

点約1050℃)を得た。

このガラスを常法により粉砕し、500メッシュのふるいを通してそれより粗いものを除去した。

### (3) 焼結体の調製:

前記ハイドロキシアパタイト粉末及びフッ素含有生体活性ガラス粉末を下記第3表記載の割合で混合した後、200gの混合物を分取し、これに200ccのエタノールを加えてボットミルを用いて2時間混合した。混合物をろ別し、110℃の乾燥機で残留エタノールを蒸発させた。

得られた粉末混合物を金属製プレス型に充填し、1.5t/cm<sup>2</sup>の圧力でコールドプレスした。

プレス成形物を大気中で200℃/hourの速度で1000℃に昇温し、1000℃で4時間焼成し、その後500℃/hourの速度で冷却し、焼結体を得た。

### (4) 機械的強度の測定:

実施例1に記述したように4点曲げ強度を測定したので、この結果を下記第3表に示す。

### (5) 骨親和性の測定:

実施例1に記述したように結合強度を測定した。この結果を生体親和性の目安として第3表に示す。

第3表

サンプルNo	11	12	13	14	15	16
焼結体全生体活性成分の割合(重量%)	0	40	50	60	70	100
焼結体の曲げ強度(kg/cm <sup>2</sup> )	4.0	11.2	18.5	18.0	12.0	7.5
焼結体の生体親和性 {結合強度}	*	3.0	3.4	3.5	3.2	3.0

( \* push outテストでインプラントが破壊されてしまい、測定不能であった。 )

## 平成 4. 2. 17 発行

### (発明の効果)

本発明の焼結体は、機械的強度が高く、生体親和性が高く、しかも体液に対する耐久性が高い。従って、その焼結体で作ったインプラントは、従来のアパタイト系焼結体のインプラントに比べ僅を細くできる。また、骨との機械的な結合力を頼りにせずとも、高い結合力が得られるので、インプラントは機械的な結合力を得るための複雑な形状にする必要がない。更に骨との接触面積が小さくとも、大きな結合力が得られるので、インプラントは接触面積の小さい形状つまり細身の単調な形状でよい(このような形状のインプラントは製造が容易である)。

それ故に、本発明の焼結体で作られた歯科用インプラントは、従来のインプラントが適用できなかった多くの症例に対しても適用でき、かつインプラント植込手術も簡単になる。

以上の利点に加えて、この焼結体は、生体活性ガラスの組成を適当に変えることにより、焼結体全体としての熱膨張率を適当に調節することがで

きる。従って、もし金属芯体の熱膨張率と焼結体全体のそれとを一致させることができれば、焼結体を焼結と同時に金属芯体に接合することが可能となる。こうして得られる「金属芯体を含有する焼結体」は、含有しない焼結体に比べ機械的強度が格段に向上しているだろう。

出願人 株式会社ニコン

代理人 弁理士 渡辺 隆男

*Date: September 9, 2005*

### *Declaration*

*I, Michihiko Matsuba, President of Fukuyama Sangyo Honyaku Center, Ltd., of 16-3, 2-chome, Nogami-cho, Fukuyama, Japan, do solemnly and sincerely declare that I understand well both the Japanese and English languages and that the attached document in English is a full and faithful translation of the copy of Japanese Unexamined Patent No. Sho-62-52163 laid open on March 6, 1987.*



*Michihiko Matsuba*

*Fukuyama Sangyo Honyaku Center, Ltd.*

APATITE SINTERED BODY

Japanese Unexamined Patent No. Sho-62-52163

Laid-open on: March 6, 1987

Application No. Sho-60-190256

Filed on: August 29, 1985

Inventor: Naomitsu FUJIO, et al.

Applicant: Nippon Kogaku K.K.

Patent Attorney: Takao WATANABE

SPECIFICATION

1. Title of the Invention

APATITE SINTERED BODY

2. What Is Claimed Is;

1. An apatite sintered body consisting essentially of fluoroapatite and bioactive glass.

2. The apatite sintered body according to Claim 1, wherein the apatite sintered body contains the bioactive glass of 40 to 70% by weight.

3. The apatite sintered body according to Claim 1, wherein the sintered body is sintered under an applied pressure.

4. The apatite sintered body according to Claim 1, wherein the sintered body is sintered by using the fluoroapatite and

the bioactive glass as a starting raw material.

### 3. Detailed Description of the Invention

#### (Technical Field of the Invention)

The present invention relates to an apatite sintered body useful as, particularly, an artificial dental root and an artificial bone material.

#### (Background of the Invention)

Extensive investigations have been recently made about an implant such as the artificial dental root and an artificial bone. Particularly, materials which provide an implant excelling in compatibility with bone (hereinafter, referred to as "biocompatibility") and has high mechanical strength, thereby capable of being used over a long period of time have actively been investigated. One of the representative materials among them is the apatite sintered body. Since synthetic hydroxyapatite used as the raw material for the sintered body is almost the same as the main constituent element of inorganic substance of bone, the synthetic hydroxyapatite has excellent biocompatibility. However, it has been known that the synthetic hydroxyapatite must be sintered at a high temperature as much as possible, for example, 1400°C so as to obtain high mechanical strength when the synthetic hydroxyapatite is used as an implant material, and therefore,

the biocompatibility is reduced. It has been considered that the reduction of the biocompatibility is attributed to structural change in an oxidization apatite from the hydroxyapatite due to the desorption of hydroxyl groups at the time of sintering.

Then, since the biocompatibility is not reduced if the mechanical strength is improved without setting the sintering temperature to a high temperature, the mixture of additives such as  $\text{CaO}$ ,  $\text{MgO}$  and  $\text{Al}_2\text{O}_3$  and the other reinforcing materials to hydroxyapatite powder for improving the mechanical strength and sinterability has been proposed (refer to the 4th column, lines 37 to 43, Japanese Patent Publication No. Sho-57-40776).

However, since the additives and the reinforcing materials in themselves have no biocompatibility, the biocompatibility is obviously reduced as the entire sintered body by mixing the additives and the reinforcing materials with the hydroxyapatite powder, and the problem of reduction is not fundamentally solved after all.

Therefore, heretofore an apatite sintered body having high biocompatibility and mechanical strength has not existed.

The conventional sintered body has had a drawback of inferior durability to a body fluid.

(Object of the Invention)

Therefore, it is an object of the present invention to provide an apatite sintered body having high biocompatibility, mechanical strength and body fluid durability, thereby being useful as the implant material.

(Summary of the Invention)

The present inventors have found the following. That is, when a powdery mixture of the hydroxyapatite powder previously added with bioactive glass powder is sintered, the glass acts as a binder, and sufficient high mechanical strength is obtained even if the hydroxyapatite powder is sintered at a relatively low temperature. Also, since the hydroxyapatite powder is sintered at low temperature, the structural change in the hydroxyapatite to the oxidization apatite is suppressed, and thereby the biocompatibility of apatite is not reduced. Furthermore, since not mere glass but bioactive glass is used as the binder, "the reduction of the biocompatibility of the entire sintered body due to the additives and the reinforcing materials" is not generated.

However, the present inventors have found that the sintered body does not have sufficient durability to body fluid, and the structural change in the hydroxyapatite to the oxidization apatite is occasionally observed since sintering conditions are not stabilized. The present inventors have advanced

studies. As a result, the present inventors have found that a sintered body having sufficient body fluid durability can be obtained by using fluoroapatite instead of the hydroxyapatite, and the structural change in the fluoroapatite to the oxidization apatite can be avoided. Thereby, the present invention was accomplished based on this finding.

Therefore, the present invention provides "an apatite sintered body consisting essentially of the fluoroapatite and the bioactive glass."

In the sintered body of the present invention, it is preferable that the apatite sintered body contains the bioactive glass of 40 to 70% by weight in view of the mechanical strength and biocompatibility of the sintered body.

So as to manufacture the sintered body of the present invention, as described above, after the fluoroapatite and the bioactive glass are previously and uniformly mixed in a powdery state, and the mixture is cold-pressed under a pressure of, for example, 1 to 2 t/cm<sup>2</sup> by using a metallic mold, the mixture is generally sintered at a temperature of 700 to 1200°C under a normal pressure for 2 to 5 hours.

When the thus obtained sintered body is further hot-press sintered, the mechanical strength thereof is improved by 30% to 40% on average. The hot-press sintering is generally

executed by holding under a pressure of 50 to 200 kg/cm<sup>2</sup> at a temperature of 700 to 1200°C for 10 minutes to 3 hours. Otherwise, the sintered body having improved mechanical strength is also obtained by excluding a normal-pressure sintering and directly hot-press sintering the mixture cold-pressed. In the hot press, a press die having high heat resistance, for example, a graphite die is used. It is preferable that a release agent for preventing the sintered body from being burned, for example, BN powder is previously coated on the die.

The inventors consider that the mechanical strength of the sintered body is improved since the melted bioactive glass flows into the fine pores and cracks of the sintered body, and the spaces are filled with the bioactive glass in the hot-press sintering. That being said, no biocompatibility is changed.

The fluoroapatite in itself used as a starting material in the case of the above manufacturing method is a known substance, and has a structure in which hydroxide ions of natural hydroxyapatite:  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_3(\text{OH})_2$  are replaced by fluoride ions:  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_3\text{F}_2$ . This fluoroapatite is manufactured, for example, by reacting Ca ions, fluoride ions and phosphate ions in a water solution to obtain calcium phosphate precipitate having the

ratio of the number of atoms of Ca/P of 1.5 to 1.67, filtering the precipitate, drying the filtered precipitate to obtain powder, and calcining the powder at 800°C. Then, the powder is crushed to about 200 to about 500 meshes.

On the other hand, the bioactive glass also has the biocompatibility in itself, and is known as glass chemically combined with bone. An example of the composition of the bioactive glass is described below.

SiO <sub>2</sub>	40 - 60	% by weight
Na <sub>2</sub> O	10 - 30	% by weight
CaO	10 - 32	% by weight
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	3 - 9	% by weight
Ca <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	0 - 18	% by weight
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0 - 7.5	% by weight

Another composition is described below.

SiO <sub>2</sub>	35 - 60	mol %
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0 - 15	mol %
Na <sub>2</sub> O	10 - 30	mol %
CaO	5 - 40	mol %
TiO <sub>2</sub>	0 - 10	mol %
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	0 - 15	mol %
K <sub>2</sub> O	0 - 20	mol %
Li <sub>2</sub> O	0 - 10	mol %
MgO	0 - 5	mol %
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> + ZrO <sub>2</sub> + Nb <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	0 - 8	mol %
La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> + Ta <sub>2</sub> O <sub>5</sub> + Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0 - 8	mol %
F <sub>2</sub>	0 - 20	mol %

The bioactive glass is obtained by mixing glass raw materials

into the composition described above, dissolving and vitrifying. Generally, the glass is previously crushed to about 200 to about 500 meshes.

The fluoroapatite powder and bioactive glass powder of a prescribed amount are mixed, and the apatite sintered body of the present invention is obtained by sintering the mixture as described above.

However, the sintered body of the present invention is also manufactured by the following manufacturing method. That is, the present inventor found that hydroxide ions of the hydroxyapatite are replaced by fluoride in the glass by using the hydroxyapatite as the starting material instead of the fluoroapatite, using fluoride-containing glass as the bioactive glass, and suitably setting sintering conditions, and as a result, the sintered body composed by the fluoroapatite and the bioactive glass is obtained. Therefore, the sintered body of the present invention can also be manufactured by using the hydroxyapatite and the fluoride-containing bioactive glass as the starting materials. An example of the fluoride-containing bioactive glass is described below.

SiO <sub>2</sub>	40 - 62	% by weight
Na <sub>2</sub> O	10 - 32	% by weight
CaO	10 - 32	% by weight
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	3 - 9	% by weight

$\text{Ca}_2\text{F}_2$

0 - 18 % by weight

Hereinafter, the present invention will be detailed according to the following examples.

(Example 1)

(1) Preparation of Fluoroapatite

10L of a phosphoric acid aqueous solution of 0.3 mol/L and 10L of a fluoric acid aqueous solution of 0.1 mol/L were added into 10L of a  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  suspension of 0.5 mol/L, and the resultant solution was reacted for 1 hour while being stirred at 20°C. The stirring of the solution was stopped after the reaction, and the solution was aged at the same temperature for 48 hours. After aging, the resultant reaction product was washed with water, and was filtered. The filtered water-containing product was instantaneously dried and granulated by using a spray-drying method. When the obtained powder of about 100 meshes was investigated by a powder X-ray diffraction method and a chemical analysis, the ratio (Ca/P) of calcium and phosphor contained in the powder was about 1.6, and the powder was microcrystalline calcium phosphate similar to the structure of the fluoroapatite. This calcium phosphate was crushed, and a calcium phosphate coarser than 200 meshes was removed through a sieve of 200 meshes.

(2) Preparation of Bioactive Glass:

The bioactive glass (melting point of about 1150°C) was obtained by heating and melting a powder material containing SiO<sub>2</sub> of 46.1 mol %, Na<sub>2</sub>O of 24.4 mol %, CaO of 26.9 mol % and P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> of 2.6 mol % in a platinum crucible, and clarifying and slow-cooling the melted powder material.

This glass was crushed in a usual manner, and a glass coarser than 500 meshes was removed through the sieve of 500 meshes.

### (3) Preparation of Sintered Body:

After the fluoroapatite powder and the glass powder were mixed at a ratio described in the following Table 1, the mixture of 200g was dispensed, and ethanol of 200cc was added thereto. The mixture was then mixed for 2 hours using a pot mill. The mixture was filtered, and the residual ethanol was evaporated at 110°C in a drier.

A metallic press die was filled up with the obtained powder mixture, and the mixture was cold-pressed at a pressure of 1.5 t/cm<sup>2</sup>.

The temperature of the press formed product was increased up to 1050°C at the rate of 200°C/hour in the atmosphere, and was calcined at 1050°C for 2 hours. The press formed product was then cooled at the rate of 500°C/hour to obtain the sintered bodies.

### (4) Measurement of Mechanical Strength:

The four-point bending strengths of the prepared sintered bodies were measured according to JIS: R1601, and the following Table 1 shows this result.

(5) Measurement of Bone Compatibility:

A conical tapered implant having a bottom diameter of 2 mm, a length of 5 mm and a taper degree of 1/20 was prepared by grinding the prepared sintered body, and the implant was embedded in a thigh bone of a rabbit. The rabbit was killed after a lapse of eight weeks, and the bond strength of the implant and thigh bone was measured by a push out test using a compressive strength testing machine. Table 1 shows this result as a standard of the biocompatibility.

Table 1

Sample No.	1	2	3	4	5	6
Ratio of Bioactive Glass to Entire Sintered Body (% by weight)	0	40	50	60	70	100
Bending Strength of Sintered Body (kg/cm <sup>2</sup> )	5.0	12.0	19.2	17.1	11.0	6.5
Biocompatibility of Sintered Body (Bond Strength) (kg/cm <sup>2</sup> )	*	3.1	3.3	3.5	3.4	3.1

(The symbol \* represents that the implant is destroyed by the push out test, and the properties of the implant cannot be measured.)

On the other hand, samples obtained by sintering only the hydroxyapatite at 1200°C and 1400°C as a Comparative Example had high bending strengths of 13 kg/cm<sup>2</sup> and 1.5 kg/cm<sup>2</sup>,

respectively. However, the samples had low bond strengths of 2.3 kg/cm<sup>2</sup> and 1.6 kg/cm<sup>2</sup>, measured by the push out test, and the samples were deficient in the biocompatibility.

(Example 2)

The sintered bodies of samples No. 2 to 5 shown in the above Table 1 were put in a graphite press die with BN powder. The press die was then heated to 900°C at the rate of 200°C/hour in an N<sub>2</sub> gas atmosphere. The samples were kept at 900°C for 2 hours while applying the pressure of 120 kg/cm<sup>2</sup> through a punch to the samples in the die in 900°C. The samples were then cooled to a normal temperature at a rate of 500°C/hour while lowering the pressure at a rate of 60 kg/cm<sup>2</sup>·hour.

The mechanical strength and bone compatibility of the thus obtained sintered bodies were measured. Table 2 shows this result.

Table 2

Sample No.	7	8	9	10
Original Sample No.	2	3	4	5
Bending Strength of Sintered Body (kg/cm <sup>2</sup> )	16.8	27.0	22.0	15.2
Biocompatibility of Sintered Body (Bond Strength) (kg/cm <sup>2</sup> )	3.1	3.4	3.5	3.3

(Example 3)

#### (1) Preparation of Hydroxyapatite

10L of the phosphoric acid aqueous solution of 0.3 mol/L

were added into 10L of the  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  suspension of 0.5 mol/L, and the resultant solution was reacted for 1 hour while being stirred at  $20^\circ\text{C}$ . The stirring of the solution was stopped after the reaction, and the solution was aged at the same temperature for 48 hours. After aging, the resultant reaction product was washed with water, and was filtered. The filtered water-containing product was instantaneously dried and granulated by using the spray-drying method. When the obtained powder of about 100 meshes was investigated by the powder X-ray diffraction method and the chemical analysis, the ratio (Ca/P) of calcium and phosphor contained in the powder was about 1.6, and the powder was microcrystalline calcium phosphate similar to the structure of the hydroxyapatite. This calcium phosphate was crushed, and calcium phosphate coarser than 200 meshes was removed through a sieve of 200 meshes.

(2) Preparation of Fluoride-Containing Bioactive Glass:

The bioactive glass (melting point of about  $1050^\circ\text{C}$ ) was obtained by heating and melting a powder material containing  $\text{SiO}_2$  of 46.1 mol %,  $\text{Na}_2\text{O}$  of 22.0 mol %,  $\text{CaO}$  of 14.0 mol %,  $\text{CaF}_2$  of 15.3 mol % and  $\text{P}_2\text{O}_5$  of 12.6 mol % in the platinum crucible, and clarifying and slow-cooling the melted powder material.

This glass was crushed in the usual manner, and the glass coarser than 500 meshes was removed through the sieve of 500

meshes.

(3) Preparation of Sintered Body:

After the hydroxyapatite powder and the fluoride-containing bioactive glass powder were mixed at a ratio described in the following Table 3, the mixture of 200g was dispensed, and ethanol of 200cc was added thereto. The mixture was then mixed for 2 hours using a pot mill. The mixture was filtered, and the residual ethanol was evaporated at 110°C in a drier.

A metallic press die was filled up with the obtained powder mixture, and the mixture was cold-pressed at a pressure of 1.5 t/cm<sup>2</sup>.

The temperature of the press formed product was increased up to 1000°C at the rate of 200°C/hour in the atmosphere, and was calcined at 1000°C for 4 hours. The press formed product was then cooled at a rate of 500°C/hour to obtain the sintered bodies.

(4) Measurement of Mechanical Strength:

As described in Example 1, the four-point bending strengths of the prepared sintered bodies were measured, and the following Table 3 shows this result.

(5) Measurement of Bone Compatibility:

The bond strength of the prepared sintered body was measured as described in Example 1. Table 3 shows this result as a

standard of the biocompatibility.

Table 3

Sample No.	11	12	13	14	15	16
Ratio of Bioactive Glass to Entire Sintered Body (% by weight)	0	40	50	60	70	100
Bending Strength of Sintered Body (kg/cm <sup>2</sup> )	4.0	11.2	18.5	18.0	12.0	7.5
Biocompatibility of Sintered Body (Bond Strength) (kg/cm <sup>2</sup> )	*	3.0	3.4	3.5	3.2	3.0

(The symbol \* represents that the implant is destroyed by the push out test, and the properties of the implant cannot be measured.)

(Effects of the Invention)

The sintered body of the present invention has high mechanical strength, biocompatibility and body fluid durability. Therefore, the diameter of the implant made of the sintered body can be reduced as compared with that of the implant of the conventional apatite sintered body. Since high mechanical bond force is obtained without relying on mechanical bond force with the bone, it is not necessary to form the implant into a complicated shape for obtaining the mechanical bond force. Furthermore, since a large bond force is obtained even if the contact area with the bone is small, the implant may have a shape having small contact surface, that is, a slender monotonous shape, (the implant having such a shape can be easily manufactured).

Therefore, the implant for dentistry made of the sintered body of the present invention can also be applied to many cases to which the conventional implant cannot be applied, and an implant placement operation can also be easily performed.

In addition to the above advantages, the coefficient of the thermal expansion of the entire sintered body can be suitably adjusted by changing the composition of the bioactive glass suitably. Therefore, if the coefficient of the thermal expansion of a metal core can be coincided with that of the entire sintered body, the sintered body can be bonded to the metal core simultaneously with sintering. The mechanical strength of the thus obtained "sintered body containing the metal core" will be dramatically improved as compared with that of the sintered body which does not contain a metal core.

Applicant: Nippon Kogaku K.K.

Patent Attorney: Takao WATANABE

Amendment (voluntary)

December 6, 1985

To: Commissioner of Patents, Michiro Uga

1. Case Identification

Japanese Patent Application No. Sho-60-190256

2. Title of the Invention

APATITE SINTERED BODY

3. Amender

Relation with the Case: Patent Applicant

3-2-3 Marunouchi, Chiyoda-ku, Tokyo

(411) Nippon Kogaku K.K.

Shigetada Fukuoka, President

4. Agent

1-6-3 Nishiohi, Shinagawa-ku, Tokyo 140

Nippon Kogaku K.K., in Ohi Plant

(7818) Patent attorney: Takao WATANABE

Tel: (773) 1111 (main)

5. Object of Amendment

The column of the detailed description of the invention of the specification

6. Content of the Amendment

(1) Page 3, line 4 from the bottom, and page 4, line 5 from the bottom of the specification, change "body fluid durability"

to "durability to body fluid" respectively.

(2) Page 5, right margin of line 3 from the bottom of the specification, change "pot" to "hot."

(3) Page 6, line 1 of the specification, change "burned" to "burned."

(4) Page 6, line 3 of the specification, change "melted" to "softened."

(5) Page 6, lines 4 to 5 of the specification, change "the melted bioactive glass flows into the fine pores and cracks of the sintered body, and the spaces are filled with the bioactive glass" to "the fine pores and cracks of the sintered body are filled with the melted bioactive glass."

(6) Page 6, line 5 from the bottom of the specification, change "filtered" to "filtered."

(7) Page 9, line 2 from the bottom of the specification, change "filtered" to "filtered."

(8) Page 9, between line 9 and line 10 of the specification, insert the following sentences.

"Also, another example is described below.

SiO <sub>2</sub>	35 - 60	mol %
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0 - 15	mol %
Na <sub>2</sub> O	10 - 30	mol %
CaO	5 - 40	mol %
TiO <sub>2</sub>	0 - 10	mol %
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	0 - 15	mol %

K <sub>2</sub> O	0 - 20 mol %
Li <sub>2</sub> O	0 - 10 mol %
MgO	0 - 5 mol %
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> + ZrO <sub>2</sub> + Nb <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	0 - 8 mol %
La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> + Ta <sub>2</sub> O <sub>5</sub> + Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0 - 8 mol %
F <sub>2</sub>	5 - 20 mol %

(9) Page 9, line 2 from the bottom of the specification, change "filtered" to "filtered."

(10) Change Table 1 in Page 13 of the specification as follows.

Table 1

Sample No.	1	2	3	4	5	6
Ratio of Bioactive Glass to Entire Sintered Body (% by weight)	0	40	50	60	70	100
Bending Strength of Sintered Body (kg/cm <sup>2</sup> )	5.0	9.6	15.7	15.3	10.2	6.5
Biocompatibility of Sintered Body (Bond Strength) (kg/cm <sup>2</sup> )	*	3.1	3.3	3.5	3.4	3.1

(The symbol \* represents that the implant is destroyed by the push out test, and the properties of the implant cannot be measured.)

(11) Change Table 2 in Page 15 of the specification as follows.

Table 2

Sample No.	7	8	9	10
Original Sample No.	2	3	4	5
Bending Strength of Sintered Body (kg/cm <sup>2</sup> )	14.4	23.7	19.9	14.3
Biocompatibility of Sintered Body (Bond Strength) (kg/cm <sup>2</sup> )	3.0	3.4	3.4	3.2

(12) Page 16, line 7 of the specification, change "filtered"

to "filtered."

(13) Page 16, line 8 of the specification, change "filtered" to "filtered."

(14) Next to page 19 of the specification, insert the following sentences.

(Example 4)

The sintered bodies of the samples No. 17 to 20 shown in the above Table 3 were hot-press sintered according to Example 2.

The following Table 4 shows the mechanical strength and bone compatibility of the obtained sintered bodies.

Table 4

Sample No.	17	18	19	20
Original Sample No.	12	13	14	15
Bending Strength of Sintered Body (kg/cm <sup>2</sup> )	17.0	27.3	22.1	15.2
Biocompatibility of Sintered Body (Bond Strength) (kg/cm <sup>2</sup> )	3.2	3.5	3.4	3.2

(15) Page 20, line 3 of the specification, change "body fluid durability" to "durability to body fluid."

Publication of amendments according to provisions of Article  
17-2 of patent law

February 17, 1992 issue

Japanese Patent Application No. Sho-60-190256 (Japanese  
Published Unexamined Patent Application No. Sho-62-52163,  
March 6, 1987 issue, Published Unexamined Patent Application  
No. 62-522 publication) was amended according to provisions  
of Article 17-2 of Patent Law, and the amendments are published  
as follows. 3(1)

Int. Cl.		Identifying Number	JPO File Number
C04B	35/00		8924-4G
A61K	6/02		7019-4C
A61L	27/00		F-7038-4C

Amendment

October 28, 1991

To: Commissioner of Patents

1. Case Identification

Japanese Patent Application No. Sho-60-190256

2. Title of the Invention

METHOD FOR MANUFACTURING APATITE SINTERING BODY

3. Amender

Relation with the Case: Patent Applicant

3-2-3 Marunouchi, Chiyoda-ku, Tokyo

(411) NIKON CORPORATION

Koji SHO, President

4. Agent

1-6-3 Nishiohi, Shinagawa-ku, Tokyo 140

NIKON CORPORATION, in Ohi Plant

(7818) Patent attorney: Takao WATANABE

Tel: (773) 1111 (main)

5. Object of Amendment

substitute of specification

6. Content of the Amendment

as per enclosure

(Substitute) Specification

1. Title of the Invention

METHOD FOR MANUFACTURING APATITE SINTERED BODY

2. What Is Claimed Is;

(1) A method for manufacturing an apatite sintered body consisting essentially of fluoroapatite and bioactive glass, comprising the steps of:

mixing hydroxyapatite powder with fluoride-containing bioactive glass powder; and

reacting the obtained mixture to sinter the mixture.

(2) The method for manufacturing the apatite sintered body according to Claim 1, wherein the apatite sintered body contains the bioactive glass of 40 to 70% by weight.

(3) The method for manufacturing the apatite sintered body according to Claim 1, wherein the sintered body is sintered under an applied pressure.

3. Detailed Description of the Invention

(Technical Field of the Invention)

The present invention relates to a method for manufacturing an apatite sintered body useful as, particularly, an artificial dental root and an artificial bone material.

(Background of the Invention)

Extensive investigations have been recently made about an

implant such as the artificial dental root and an artificial bone. Particularly, materials which provide an implant excelling in compatibility with bone (hereinafter, referred to as "biocompatibility") and has high mechanical strength, thereby capable of being used over a long period of time have actively been investigated. One of the representative materials among them is the apatite sintered body. Since synthetic hydroxyapatite used as the raw material for the sintered body is almost the same as the main constituent element of inorganic substance of bone, the synthetic hydroxyapatite has excellent biocompatibility. However, it has been known that the synthetic hydroxyapatite must be sintered at a high temperature as much as possible, for example, 1400°C so as to obtain high mechanical strength when the synthetic hydroxyapatite is used as an implant material, and therefore, the biocompatibility is reduced. It has been considered that the reduction of the biocompatibility is attributed to structural change in an oxidization apatite from the hydroxyapatite due to the desorption of hydroxyl groups at the time of sintering.

Then, since the biocompatibility is not reduced if the mechanical strength is improved without setting the sintering temperature to a high temperature, the mixture of additives

such as CaO, MgO and Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and the other reinforcing materials to hydroxyapatite powder for improving the mechanical strength and sinterability has been proposed (refer to the 4th column, lines 37 to 43, Japanese Patent Publication No. Sho-57-40776).

However, since the additives and the reinforcing materials in themselves have no biocompatibility, the biocompatibility is obviously reduced as the entire sintered body by mixing the additives and the reinforcing materials with the hydroxyapatite powder, and the problem of reduction is not fundamentally solved after all.

Therefore, heretofore an apatite sintered body having high biocompatibility and mechanical strength has not existed.

The conventional sintered body has had a drawback of inferior durability to a body fluid.

(Object of the Invention)

Therefore, it is an object of the present invention to provide an apatite sintered body having high biocompatibility, mechanical strength and body fluid durability, thereby being useful as the implant material.

(Summary of the Invention)

The present inventors have found the following. That is, when a powdery mixture of the hydroxyapatite powder previously added with bioactive glass powder is sintered, the glass acts

as a binder, and sufficient high mechanical strength is obtained even if the hydroxyapatite powder is sintered at a relatively low temperature. Also, since the hydroxyapatite powder is sintered at low temperature, the structural change in the hydroxyapatite to the oxidization apatite is suppressed, and thereby the biocompatibility of apatite is not reduced. Furthermore, since not mere glass but bioactive glass is used as the binder, "the reduction of the biocompatibility of the entire sintered body due to the additives and the reinforcing materials" is not generated.

However, the present inventors have found that the sintered body does not have sufficient durability to body fluid, and the structural change in the hydroxyapatite to the oxidization apatite is occasionally observed since sintering conditions are not stabilized. The present inventors have advanced studies. As a result, the present inventors have found that the sintered body having sufficient durability to body fluid can be obtained by using fluoroapatite instead of the hydroxyapatite, and the structural change in the fluoroapatite to the oxidization apatite can be avoided.

The present invention provides "the apatite sintered body consisting essentially of the fluoroapatite and the bioactive glass" first.

Therefore, the present invention provides "an apatite sintered body consisting essentially of the fluoroapatite and the bioactive glass."

In the sintered body of the present invention, it is preferable that the apatite sintered body contains the bioactive glass of 40 to 70% by weight in view of the mechanical strength and biocompatibility of the sintered body.

So as to manufacture the sintered body of the present invention, as described above, after the fluoroapatite and the bioactive glass are previously and uniformly mixed in a powdery state, and the mixture is cold-pressed under a pressure of, for example, 1 to 2 t/cm<sup>2</sup> by using a metallic mold, the mixture is generally sintered at a temperature of 700 to 1200°C under a normal pressure for 2 to 5 hours.

When the thus obtained sintered body is further hot-press sintered, the mechanical strength thereof is improved by 30% to 40% on average. The hot-press sintering is generally executed by holding under a pressure of 50 to 200 kg/cm<sup>2</sup> at a temperature of 700 to 1200°C for 10 minutes to 3 hours. Otherwise, the sintered body having improved mechanical strength is also obtained by excluding a normal-pressure sintering and directly hot-press sintering the mixture cold-pressed. In the hot press, a press die having high heat

resistance, for example, a graphite die is used. It is preferable that a release agent for preventing the sintered body from being burned, for example, BN powder is previously coated on the die.

The present inventors consider that the mechanical strength of the sintered body is improved since the fine pores and cracks of the sintered body are filled with the softened bioactive glass in the hot press sintering. That being said, no biocompatibility is changed.

The fluoroapatite in itself used as a starting material in the case of the above manufacturing method is a known substance, and has a structure in which hydroxide ions of natural hydroxyapatite:  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_3(\text{OH})_2$  are replaced by fluoride ions:  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_3\text{F}_2$ . This fluoroapatite is manufactured, for example, by reacting Ca ions, fluoride ions and phosphate ions in a water solution to obtain calcium phosphate precipitate having the ratio of the number of atoms of Ca/P of 1.5 to 1.67, filtering the precipitate, drying the filtered precipitate to obtain powder, and calcining the powder at 800°C. Then, the powder is crushed to about 200 to about 500 meshes.

On the other hand, the bioactive glass also has the biocompatibility in itself, and is known as glass chemically combined with bone. An example of the composition of the

bioactive glass is described below.

SiO <sub>2</sub>	40 - 60	% by weight
Na <sub>2</sub> O	10 - 30	% by weight
CaO	10 - 32	% by weight
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	3 - 9	% by weight
Ca <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	0 - 18	% by weight
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0 - 7.5	% by weight

Another composition is described below.

SiO <sub>2</sub>	35 - 60	mol %
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0 - 15	mol %
Na <sub>2</sub> O	10 - 30	mol %
CaO	5 - 40	mol %
TiO <sub>2</sub>	0 - 10	mol %
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	0 - 15	mol %
K <sub>2</sub> O	0 - 20	mol %
Li <sub>2</sub> O	0 - 10	mol %
MgO	0 - 5	mol %
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> + ZrO <sub>2</sub> + Nb <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	0 - 8	mol %
La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> + Ta <sub>2</sub> O <sub>5</sub> + Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0 - 8	mol %
F <sub>2</sub>	0 - 20	mol %

The bioactive glass is obtained by mixing glass raw materials into the composition described above, dissolving and vitrifying. Generally, the glass is previously crushed to about 200 to about 500 meshes.

The fluoroapatite powder and bioactive glass powder of a prescribed amount are mixed, and the apatite sintered body of the present invention is obtained by sintering the mixture as described above.

However, the sintered body of the present invention is also manufactured by the following manufacturing method. That is, the present inventor found that hydroxide ions of the hydroxyapatite are replaced by fluoride in the glass by using the hydroxyapatite as the starting material instead of the fluoroapatite, using fluoride-containing glass as the bioactive glass, and suitably setting sintering conditions, and as a result, the sintered body composed by the fluoroapatite and the bioactive glass is obtained. Therefore, the sintered body of the present invention can also be manufactured by using the hydroxyapatite and the fluoride-containing bioactive glass as the starting materials. An example of the fluoride-containing bioactive glass is described below.

SiO <sub>2</sub>	40 - 62	% by weight
Na <sub>2</sub> O	10 - 32	% by weight
CaO	10 - 32	% by weight
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	3 - 9	% by weight
Ca <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	0 - 18	% by weight

Hereinafter, the present invention will be detailed according to the following examples.

(Example 1)

(1) Preparation of Fluoroapatite

10L of a phosphoric acid aqueous solution of 0.3 mol/L and 10L of a fluoric acid aqueous solution of 0.1 mol/L were added

into 10L of a  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  suspension of 0.5 mol/L, and the resultant solution was reacted for 1 hour while being stirred at 20°C. The stirring of the solution was stopped after the reaction, and the solution was aged at the same temperature for 48 hours. After aging, the resultant reaction product was washed with water, and was filtered. The filtered water-containing product was instantaneously dried and granulated by using a spray-drying method. When the obtained powder of about 100 meshes was investigated by a powder X-ray diffraction method and a chemical analysis, the ratio (Ca/P) of calcium and phosphor contained in the powder was about 1.6, and the powder was microcrystalline calcium phosphate similar to the structure of the fluoroapatite. This calcium phosphate was crushed, and a calcium phosphate coarser than 200 meshes was removed through a sieve of 200 meshes.

## (2) Preparation of Bioactive Glass:

The bioactive glass (melting point of about 1150°C) was obtained by heating and melting a powder material containing  $\text{SiO}_2$  of 46.1 mol %,  $\text{Na}_2\text{O}$  of 24.4 mol %,  $\text{CaO}$  of 26.9 mol % and  $\text{P}_2\text{O}_5$  of 2.6 mol % in a platinum crucible, and clarifying and slow-cooling the melted powder material.

This glass was crushed in a usual manner, and a glass coarser than 500 meshes was removed through the sieve of 500 meshes.

(3) Preparation of Sintered Body:

After the fluoroapatite powder and the glass powder were mixed at a ratio described in the following Table 1, the mixture of 200g was dispensed, and ethanol of 200cc was added thereto. The mixture was then mixed for 2 hours using a pot mill. The mixture was filtered, and the residual ethanol was evaporated at 110°C in a drier.

A metallic press die was filled up with the obtained powder mixture, and the mixture was cold-pressed at a pressure of 1.5 t/cm<sup>2</sup>.

The temperature of the press formed product was increased up to 1050°C at the rate of 200°C/hour in the atmosphere, and was calcined at 1050°C for 2 hours. The press formed product was then cooled at the rate of 500°C/hour to obtain the sintered bodies.

(4) Measurement of Mechanical Strength:

The four-point bending strengths of the prepared sintered bodies were measured according to JIS: R1601, and the following Table 1 shows this result.

(5) Measurement of Bone Compatibility:

A conical tapered implant having a bottom diameter of 2 mm, a length of 5 mm and a taper degree of 1/20 was prepared by grinding the prepared sintered body, and the implant was

embedded in a thigh bone of a rabbit. The rabbit was killed after a lapse of eight weeks, and the bond strength of the implant and thigh bone was measured by a push out test using a compressive strength testing machine. Table 1 shows this result as a standard of the biocompatibility.

Table 1

Sample No.	1	2	3	4	5	6
Ratio of Bioactive Glass to Entire Sintered Body (% by weight)	0	40	50	60	70	100
Bending Strength of Sintered Body (kg/cm <sup>2</sup> )	5.0	12.0	19.2	17.1	11.0	6.5
Biocompatibility of Sintered Body (Bond Strength) (kg/cm <sup>2</sup> )	*	3.1	3.3	3.5	3.4	3.1

(The symbol \* represents that the implant is destroyed by the push out test, and the properties of the implant cannot be measured.)

On the other hand, samples obtained by sintering only the hydroxyapatite at 1200°C and 1400°C as a Comparative Example had high bending strengths of 13 kg/cm<sup>2</sup> and 1.5 kg/cm<sup>2</sup>, respectively. However, the samples had low bond strengths of 2.3 kg/cm<sup>2</sup> and 1.6 kg/cm<sup>2</sup>, measured by the push out test, and the samples were deficient in the biocompatibility.

(Example 2)

The sintered bodies of samples No. 2 to 5 shown in the above Table 1 were put in a graphite press die with BN powder. The press die was then heated to 900°C at the rate of 200°C/hour

in an  $N_2$  gas atmosphere. The samples were kept at  $900^\circ C$  for 2 hours while applying the pressure of  $120 \text{ kg/cm}^2$  through a punch to the samples in the die in  $900^\circ C$ . The samples were then cooled to a normal temperature at a rate of  $500^\circ C/\text{hour}$  while lowering the pressure at a rate of  $60 \text{ kg/cm}^2\cdot\text{hour}$ .

The mechanical strength and bone compatibility of the thus obtained sintered bodies were measured. Table 2 shows this result.

Table 2

Sample No.	7	8	9	10
Original Sample No.	2	3	4	5
Bending Strength of Sintered Body ( $\text{kg/cm}^2$ )	16.8	27.0	22.0	15.2
Biocompatibility of Sintered Body (Bond Strength) ( $\text{kg/cm}^2$ )	3.1	3.4	3.5	3.3

(Example 3)

#### (1) Preparation of Hydroxyapatite

10L of the phosphoric acid aqueous solution of  $0.3 \text{ mol/L}$  were added into 10L of the  $\text{Ca(OH)}_2$  suspension of  $0.5 \text{ mol/L}$ , and the resultant solution was reacted for 1 hour while being stirred at  $20^\circ C$ . The stirring of the solution was stopped after the reaction, and the solution was aged at the same temperature for 48 hours. After aging, the resultant reaction product was washed with water, and was filtered. The filtered water-containing product was instantaneously dried and granulated

by using the spray-drying method. When the obtained powder of about 100 meshes was investigated by the powder X-ray diffraction method and the chemical analysis, the ratio (Ca/P) of calcium and phosphor contained in the powder was about 1.6, and the powder was microcrystalline calcium phosphate similar to the structure of the hydroxyapatite. This calcium phosphate was crushed, and calcium phosphate coarser than 200 meshes was removed through a sieve of 200 meshes.

(2) Preparation of Fluoride-Containing Bioactive Glass:

The bioactive glass (melting point of about 1050°C) was obtained by heating and melting a powder material containing SiO<sub>2</sub> of 46.1 mol %, Na<sub>2</sub>O of 22.0 mol %, CaO of 14.0 mol %, CaF<sub>2</sub> of 15.3 mol % and P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> of 12.6 mol % in the platinum crucible, and clarifying and slow-cooling the melted powder material.

This glass was crushed in the usual manner, and the glass coarser than 500 meshes was removed through the sieve of 500 meshes.

(3) Preparation of Sintered Body:

After the hydroxyapatite powder and the fluoride-containing bioactive glass powder were mixed at a ratio described in the following Table 3, the mixture of 200g was dispensed, and ethanol of 200cc was added thereto. The mixture was then mixed for 2 hours using a pot mill. The mixture was filtered, and

the residual ethanol was evaporated at 110°C in a drier.

A metallic press die was filled up with the obtained powder mixture, and the mixture was cold-pressed at a pressure of 1.5 t/cm<sup>2</sup>.

The temperature of the press formed product was increased up to 1000°C at the rate of 200°C/hour in the atmosphere, and was calcined at 1000°C for 4 hours. The press formed product was then cooled at a rate of 500°C/hour to obtain the sintered bodies.

(4) Measurement of Mechanical Strength:

As described in Example 1, the four-point bending strengths of the prepared sintered bodies were measured, and the following Table 3 shows this result.

(5) Measurement of Bone Compatibility:

The bond strength of the prepared sintered body was measured as described in Example 1. Table 3 shows this result as a standard of the biocompatibility.

Table 3

Sample No.	11	12	13	14	15	16
Ratio of Bioactive Glass to Entire Sintered Body (% by weight)	0	40	50	60	70	100
Bending Strength of Sintered Body (kg/cm <sup>2</sup> )	4.0	11.2	18.5	18.0	12.0	7.5
Biocompatibility of Sintered Body (Bond Strength) (kg/cm <sup>2</sup> )	*	3.0	3.4	3.5	3.2	3.0

(The symbol \* represents that the implant is destroyed by the

push out test, and the properties of the implant cannot be measured.)

(Effects of the Invention)

The sintered body of the present invention has high mechanical strength, biocompatibility and body fluid durability. Therefore, the diameter of the implant made of the sintered body can be reduced as compared with that of the implant of the conventional apatite sintered body. Since high mechanical bond force is obtained without relying on mechanical bond force with the bone, it is not necessary to form the implant into a complicated shape for obtaining the mechanical bond force. Furthermore, since a large bond force is obtained even if the contact area with the bone is small, the implant may have a shape having small contact surface, that is, a slender monotonous shape, (the implant having such a shape can be easily manufactured).

Therefore, the implant for dentistry made of the sintered body of the present invention can also be applied to many cases to which the conventional implant cannot be applied, and an implant placement operation can also be easily performed.

In addition to the above advantages, the coefficient of the thermal expansion of the entire sintered body can be suitably adjusted by changing the composition of the bioactive glass

suitably. Therefore, if the coefficient of the thermal expansion of a metal core can be coincided with that of the entire sintered body, the sintered body can be bonded to the metal core simultaneously with sintering. The mechanical strength of the thus obtained "sintered body containing the metal core" will be dramatically improved as compared with that of the sintered body which does not contain a metal core.

Applicant: NIKON CORPORATION

Patent Attorney: Takao WATANABE